

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 octobre 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/084930 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 213/81, 401/12,
A61K 31/4427, 31/4418, A61P 25/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/01133

(22) Date de dépôt international : 10 avril 2003 (10.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/04566 11 avril 2002 (11.04.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BARTH,
Francis [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680
Saint-Georges d'Orques (FR). MARTINEZ, Serge
[FR/FR]; 4, rue Raoul, F-34000 Montpellier (FR). RI-
NALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR]; 2 rue des
Fontardies, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR).

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG).

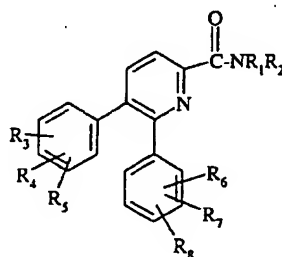
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: DIPHENYLPYRIDINE DERIVATIVES, THE PREPARATION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID DERIVATIVES

(54) Titre : DERIVES DE DIPHENYLPYRIDINE, LEUR PREPARATION, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT



(I)

(57) Abstract: The invention relates to diphenylpyridine derivatives of formula (I), the preparation thereof, and pharmaceutical compositions containing said derivatives. Said compounds have an antagonistic activity of CB₁ receptors to cannabinoids.

(57) Abrégé : L'invention est relative à des dérivés de diphenylpyridine de formule: (I) ainsi qu'à leur préparation et aux compositions pharmaceutiques les contenant. Ces composés présentent une activité antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes.

WO 03/084930 A1

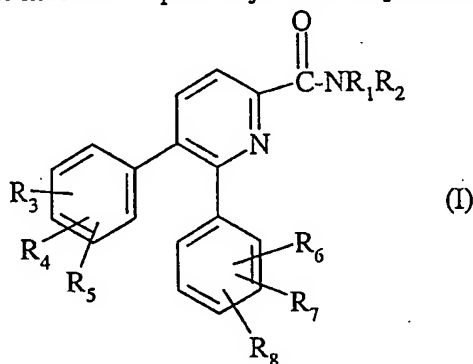
DERIVES DE DIPHENYLPYRIDINE, LEUR PREPARATION, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT.

La présente invention a pour objet des dérivés de 5,6-diphényl-2-pyridine carboxamide, leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

Des dérivés de 5,6-diphényl-2-pyridine sont décrits dans la demande de brevet internationale publiée sous le n° WO 92/02513. Ces composés sont présentés comme ayant une activité antithrombotique, vasodilatatrice, antiinflammatoire.

On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés de 5,6-diphényl-2-pyridine carboxamide qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

Ainsi la présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₂ représente :
 - . un groupe (C₃-C₇)alkyle ,
 - . un groupe indan-1-yle ou 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-yle, lesdits groupes étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle ;
 - . un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, benzyle, (C₁-C₃)alcoxycarbonyl ou (C₁-C₄)alcanoyl ;
 - . un groupe NR₉R₁₀ ;
 - . un groupe (CH₂)_nR₁₁, CH(CH₃)R₁₁, (CH₂)_mN(CH₃)R₁₁ ;
 - . un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
- ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle substitué en -4 par un groupe phényle ou benzyle, soit un radical pipéridin-1-yle disubstitué en -4 par un groupe phényle ou benzyle et par

un groupe (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₃)alcanoyle ; les groupes phényles ou benzyles substituants le radical pipérazin-1-yle ou le radical pipéridin-1-yle étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle ;

- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy ou trifluorométhyle ;

- R₉ et R₁₀ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, ou (C₁-C₄)alcoxy ;

- R₁₁ représente : . un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe méthyle ;

. un radical hétéroaryle de 6 à 10 atomes contenant un ou plusieurs atomes d'azote ;

- n représente 1, 2 ou 3 ;

- m représente 0, 2 ou 3 ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. Ces sels sont avantageusement préparés avec des sels pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Par groupe alkyle, on entend un radical linéaire ou ramifié, tel que en particulier : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, isohexyle, le groupe méthyle étant préféré pour un (C₁-C₄)alkyle, les groupes *tert*-butyle, 2-méthylbutyl-2, 3,3-diméthylbutyl-2, étant préférés pour un (C₃-C₇)alkyle.

Par groupe (C₁-C₆)alcoxy, on entend un radical linéaire ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone, le groupe méthoxy étant préféré.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ; les atomes de fluor, chlore ou brome étant préférés.

Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C₃-C₁₂ comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés ou pontés. Les radicaux monocycliques incluent les cycloalkyles par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle,

cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle ; le cyclohexyle et le cyclopentyle étant préférés. Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés ou spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undécanyyle, bicyclo[2.2.1]heptanyyle ; l'adamantyle, le spiro[5.5]undécanyyle, le bicyclo[2.2.2]octanyyle étant préférés.

Par radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome tel que O ou N, on entend des radicaux tel que morpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, 3,6-dihydropyridin-1-yle, octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-yle, les radicaux pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle et morpholin-4-yle étant préférés.

Par radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que pipéridin-4-yle ou pyrrolidin-3yle, le radical pipéridin-4-yle étant préféré.

Par radical hétéroaryle de 6 à 10 atomes contenant un ou plusieurs atomes d'azote, on entend des radicaux tels que pyridyle, indolye, quinolye ; l'indolye étant préféré.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₂ représente :
 - . un groupe NR₉R₁₀,
 - . un groupe (CH₂)_nR₁₁,
 - . un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
 - R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy ou trifluorométhyle ;
 - R₉ et R₁₀ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
 - R₁₁ représente un radical hétéroaryle de 6 à 10 atomes contenant un ou plusieurs atomes d'azote ;
 - n représente 1, 2 ou 3 ;
- ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

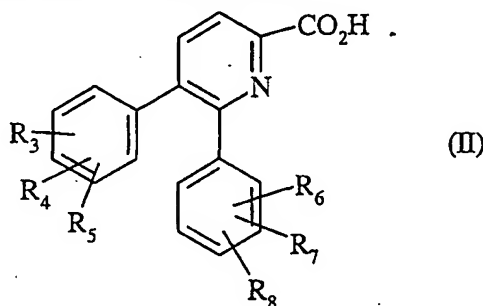
Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent par les valeurs suivantes des substituants :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ;

- et/ou R_2 représente un groupe choisi parmi : pipéridinyle, pyrroline, cyclohexyle, spiro[5.5]undécanyne, bicyclo[2.2.2]octan-2-yle, adamantyle, 2-(1H-indol-3-yl)éthyl ;
- et/ou au moins l'un des substituants R_3 , R_4 , R_5 représente un atome d'halogène, préférentiellement le chlore ;
- et/ou au moins l'un des substituants R_6 , R_7 , R_8 représente un atome d'halogène, préférentiellement le chlore.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés selon l'invention.

Ce procédé est caractérisé en ce que on traite un dérivé fonctionnel de l'acide 5,6-diphényl-2-pyridinecarboxylique de formule :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule HNR_1R_2 (III) dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I). Eventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels ou solvats.

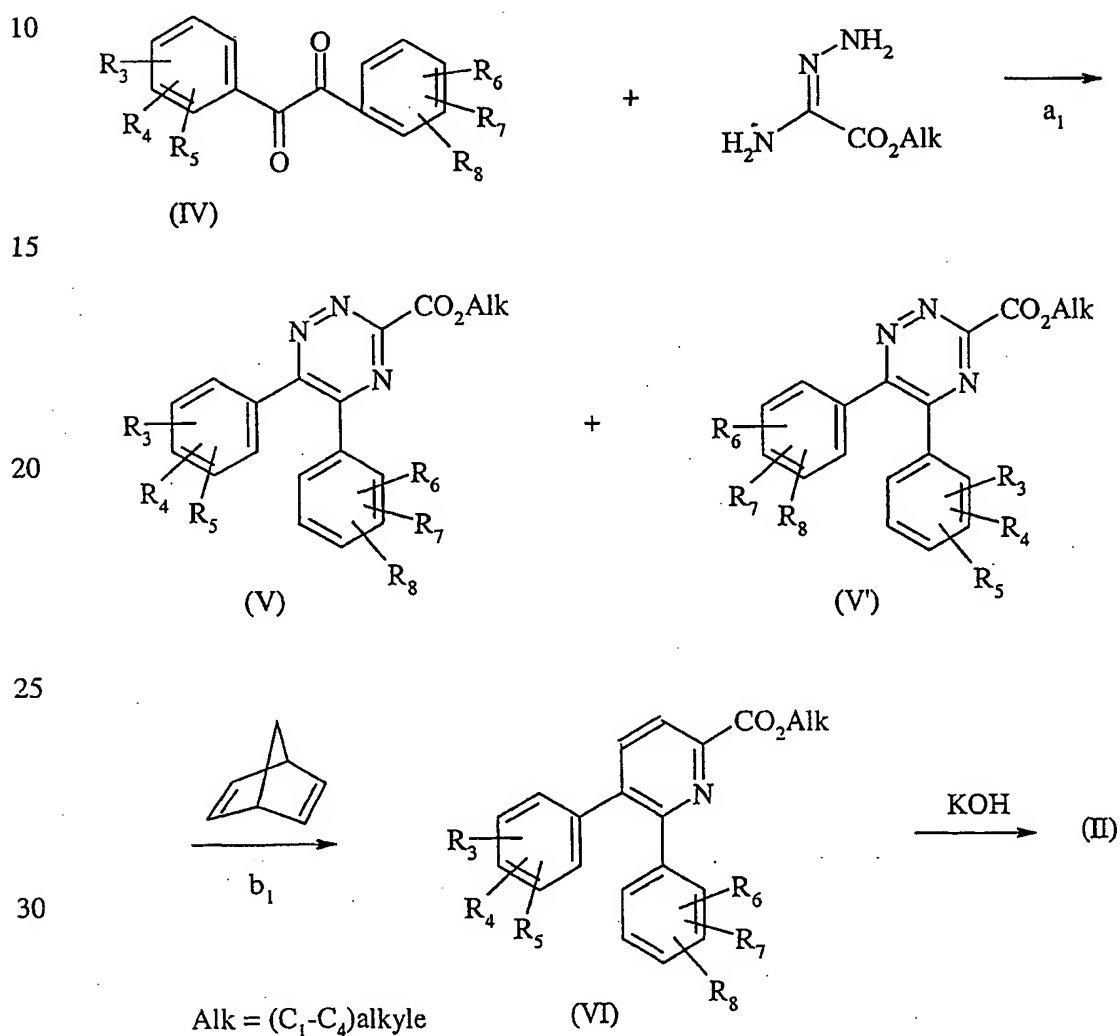
Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en $\text{C}_1\text{-C}_4$ dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-N-yloxotris(diméthylamino)phosphonium (BOP).

Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide pyrazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II), avec une amine HNR_1R_2 , dans un solvant inerte, tel qu'un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine ou la pyridine.

Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec une amine HNR_1R_2 , dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Les composés de formule (II) peuvent être préparés par différents procédés connus de la littérature.

SCHEMA 1



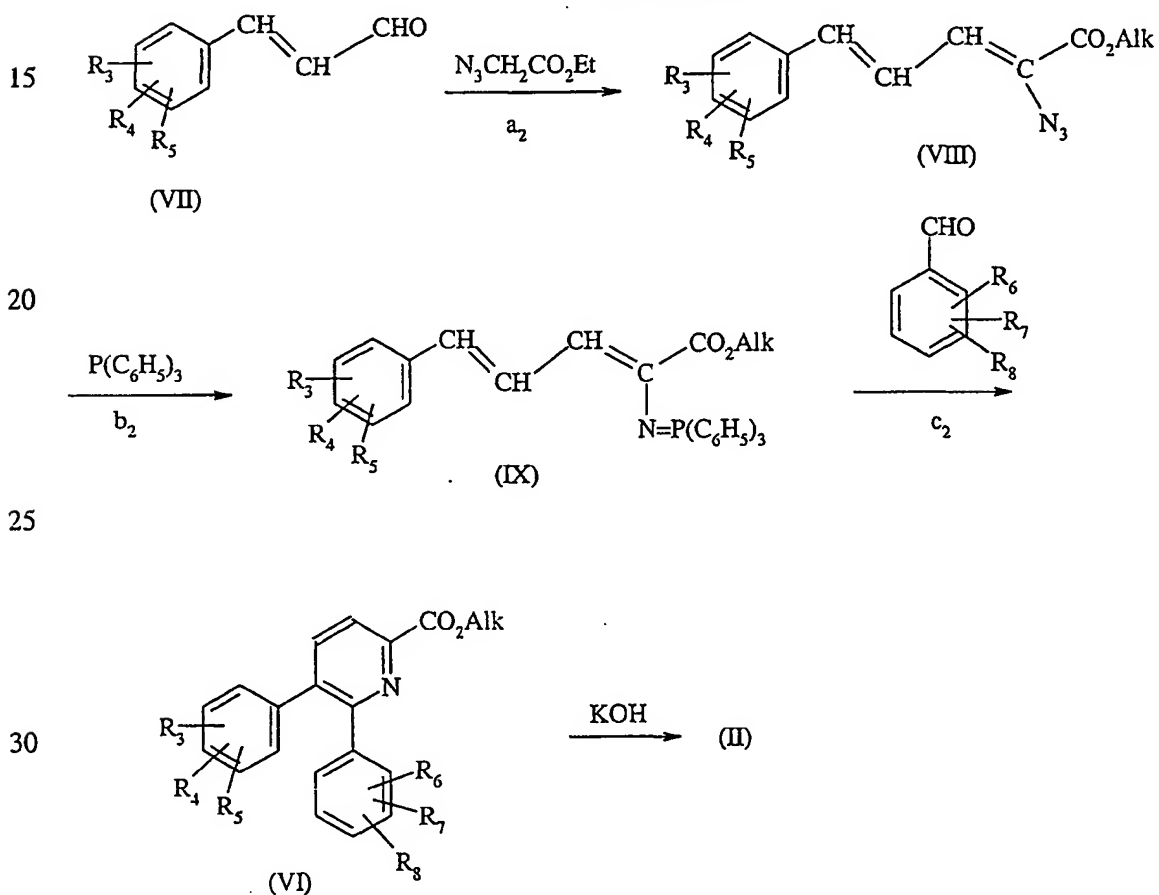
Le procédé du Schéma 1 appelé procédé A a été décrit dans Aust. J. Chem., 1972, 25, 865 pour des composés dans lesquels les substituants R₃ et R₆ représentent un atome d'halogène et R₄, R₅, R₇, R₈ représentent un atome d'hydrogène.

Dans l'étape a₁, on fait réagir une dicétone de formule (IV) avec un 2-amino-2-hydrazinoacétate d'alkyle (décrit dans Org. Synth., 1987, 66, 142) dans un solvant protique tel que l'éthanol.

A l'étape b₂, le dérivé de triazine (V) ainsi obtenu est traité par le bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diène) dans un solvant tel que le benzène, le dioxane ou l'acétonitrile, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Ce procédé s'applique préférentiellement pour la préparation de composés de formule (VI) dans laquelle les substituants R₃, R₄, R₅ sont semblables aux substituants R₆, R₇, R₈. En effet, dans le cas contraire, l'étape a₁ conduit à un mélange d'isomères (V) et (V') qui doivent être séparés ultérieurement.

SCHEMA 2



Alk = (C₁-C₄)alkyle

Le Schéma 2 décrit un autre procédé (appelé procédé B) de préparation des composés de formule (II).

A l'étape a₂, on fait agir un dérivé d'aldéhyde cinnamique (VII) avec l'azidoacétate d'éthyle, en présence d'une base telle que l'éthylate de sodium, selon Tetrahedron Letters, 1979, 1717.

A l'étape b₂, l'azidoester de formule (VIII) ainsi obtenu est transformé en dérivé phosphazène (IX) par réaction avec la triphénylphosphine.

A l'étape c₂, le composé de formule (IX) est transformé en dérivé d'ester de 2-pyridinecarboxylate (VI) par action d'un dérivé de benzaldéhyde correctement substitué.

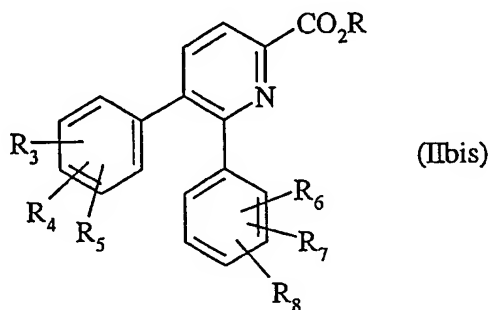
Les étapes b₂ et c₂ sont menées comme décrit dans J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1990, 2193.

Les acides de formule (II) et leurs esters de formule (VI) sont généralement nouveaux.

La publication Aust. J. Chem., 1972, 25 (4), 865-874 décrit des esters de formule (II) dans laquelle tous les substituants R₃ à R₈ sont l'hydrogène.

La demande de brevet internationale WO 92/02513 décrit l'acide 5,6-bis(4-méthoxyphényl)-2-pyridinecarboxylique.

Ainsi la présente invention a également pour objet les composés de formule :



dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle et R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ sont tels que définis pour (I), à la condition que R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ ne soient pas simultanément l'hydrogène et à la condition que lorsque l'un des substituants R₃ et R₆ représentent chacun un groupe (C₁-C₄)alcoxy, R₄, R₅, R₇, R₈ ne soient pas simultanément l'hydrogène.

Plus particulièrement, on préfère les composés de formule (IIbis) dans laquelle :

- R₃ est en position -4 et représente un atome d'halogène ;
- R₆ est en position -2 et représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ;

- R₇ est en position -4 et représente un atome d'halogène ou un groupe méthyle ;
- R₄, R₅ et R₈ sont l'hydrogène.

Les amines HNR₁R₂ sont connues ou préparées par des méthodes connues telles que celles décrites dans Chem. Ber., 1986, 119, 1413-1423.

5 Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* (IC₅₀ ≤ 10⁻⁷M) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

10 La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878.

La toxicité des composés de formule (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

15 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I), ou de l'un de ses sels, solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

20 Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des désordres psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la schizophrénie, ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance
25 nicotinique.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des
30 tremblements et de la dystonie.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les
35 composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies

neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment en tant qu'anorexigènes ou pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardiovasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose chronique du foie, de l'asthme, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse et pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie ; pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité pour le traitement des troubles mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique.

Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I), de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats.

Le composé de formule (I) ci-dessus et ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kg de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,02 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,05 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,1 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement, à savoir prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intra-oculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,05 à 1000 mg, avantageusement de 0,1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

Dans la présente description on utilise les abréviations suivantes :

DCM : dichlorométhane

LDA : lithium diisopropylamide

THF : tétrahydrofurane

TMSiCl : triméthylchlorosilane

Ether : éther éthylique

AcOEt : acétate d'éthyle

TA : température ambiante

F : point de fusion.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse). On mesure le pic moléculaire (M^+) et le temps de rétention (t) en minutes.

5 On utilise une colonne Xterra Waters[®] MS C18, commercialisée par Waters, de 2,1 x 30 mm, 3,5 μ m, à température ambiante, débit 1 mL/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,025 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau
- solvant B : 0,025 % de TFA dans l'acétonitrile.

10 Gradient : Le pourcentage de solvant B varie de 0 à 100 % en 2 minutes avec un plateau à 100 % de B pendant 1 minute.

La détection UV est effectuée entre 210 nm et 400 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique à pression atmosphérique.

Préparation 1 (procédé B)

15 Acide 5-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-pyridinecarboxylique.

A) N-(*tert*-butyl)-N-(éthylidène)amine.

On introduit sous azote, à une température comprise entre 0°C et 5°C, 43 ml de *tert*-butylamine puis, goutte à goutte 30 ml d'acétaldéhyde. On laisse 30 minutes sous agitation à cette température puis on ajoute 500 mg de potasse finement broyée. Après
20 décantation, la phase organique est distillée sous vide sur oxyde de baryum. On obtient 31 g du composé attendu sous forme liquide.

B) N-(2,2'-bis(triméthylsilyl)éthylidène)-N-(*tert*-butyl)amine.

On introduit sous azote à -60°C, 300 ml d'une solution de LDA 1,5 M dans le cyclohexane, 200 ml de THF anhydre puis 23 g du composé de l'étape précédente. On
25 laisse sous agitation à cette température pendant 18 heures, puis on ajoute en 1 heure et demie 29 ml de TMSiCl, on agite à nouveau 5 heures à -60°C et on rajoute 29 ml de TMSiCl. On laisse revenir à TA puis on filtre sur Célite[®] et concentre à sec sous vide avant d'effectuer 2 distillations successives pour obtenir 31,5 g du composé attendu sous forme liquide.

30 C) 3-(4-Chlorophényl)-2-propenal.

Sous azote, à une température comprise entre 15°C et 20°C, on prépare un mélange contenant 16,5 g de 4-chlorobenzaldéhyde dans 117 ml de THF anhydre ; on ajoute 2,63 g de bromure de zinc puis 31,5 g du composé de l'étape précédente dilué dans 60 ml de THF anhydre et on laisse sous agitation pendant une nuit. On ajoute un
35 mélange contenant 26 g de chlorure de zinc en solution dans 260 ml d'eau et 300 ml d'éther et on laisse 2 heures sous agitation. On filtre le milieu sur Célite[®], extrait à

l'éther (2 fois) puis sèche sur MgSO_4 et concentre sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange toluène/AcOEt (95/5 ; v/v). On obtient 11,5 g du composé attendu qui cristallise, $F = 54^\circ\text{C}$.

D) Azidoacétate d'éthyle.

5 A une solution de 23,6 ml de chloroacétate d'éthyle dans 100 ml d'acétonitrile, on ajoute 14,2 g d'azidure de sodium, puis on chauffe à reflux pendant 4 jours. Après refroidissement, on filtre le solide blanc puis on concentre sous vide la solution. L'huile obtenue est diluée dans 500 ml d'acétate d'éthyle, puis on lave à l'eau (2 fois), sèche sur MgSO_4 et concentre à sec sous vide. On obtient 23 g du composé attendu sous forme d'huile.

10 E) 5-(4-Chlorophényl)-2-azido-2,4-pentanedioate d'éthyle.

On prépare une solution d'éthylate de sodium par action de 5,3 g de sodium sur 141 ml d'éthanol. Cette solution est refroidie à -10°C et on y ajoute un mélange contenant 11 g de 4-chlorophényl-2-propenal et 29,83 g d'azidoacétate d'éthyle dans 15 100 ml d'éthanol. Après la fin de l'addition, on maintient la température à -10°C pendant 3 heures puis on laisse revenir à TA et on verse le milieu réactionnel sur 250 ml d'eau saturée en NaCl. Le précipité formé est filtré puis on le met en suspension dans un mélange eau/DCM. On filtre et décante puis on sèche la phase organique sur MgSO_4 et on évapore. On obtient 4,6 g du composé attendu sous forme d'huile.

20 F) 5-(4-Chlorophénylphosphine)-2-(triphénylphosphoranylidène)amino-2,4-pentanedioate d'éthyle.

On prépare un mélange contenant 4,24 g de triphénylphosphine en solution dans 20 ml de DCM et on ajoute à TA 4,55 g du composé de l'étape précédente en solution dans 34 ml de DCM. On laisse sous agitation à TA pendant 2 jours puis on concentre sous vide. On reprend le résidu dans de l'éther isopropylique, filtre, rince et sèche sous vide pour obtenir 7,3 g du composé attendu sous forme solide, $F = 152^\circ\text{C}$.

G) 5-(4-Chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-pyridinecarboxylate d'éthyle.

On place 7,3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 220 ml d'acétonitrile avec 2,5 g de 2,4-dichlorobenzaldéhyde et on chauffe à 60°C pendant 26 heures. 30 Après retour à TA, on concentre puis on reprend le résidu dans du toluène et on chromatographie sur silice en éluant par un mélange toluène/AcOEt (90/10 ; v/v). On obtient 3,83 g du composé attendu.

H) Acide 5-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-pyridinecarboxylique.

On place 3,8 g du composé de l'étape précédente dans 15 ml de méthanol, on 35 ajoute une solution de 1,36 g de potasse dans 15 ml d'eau puis on chauffe le mélange à reflux pendant une nuit. Après retour à TA, on verse le milieu réactionnel dans 100 ml

d'eau glacée puis on acidifie à pH = 1 par HCl à 10 %. On extrait par AcOEt puis on lave par une solution saturée de NaCl. On obtient 3,1 g du composé attendu qui cristallise dans l'éther iso, F = 172°C.

Préparation 2 (procédé A)

Acide 5,6-bis(4-chlorophényl)-2-pyridinecarboxylique.

A) 5,6-bis(4-chlorophényl)-1,2,4-triazine-3-carboxylate d'éthyle.

On place dans 230 ml une suspension de 11,9 g de 1,2-bis(4-chlorophényl)-1,2-éthanedione et 5,60 g de 2-amino-2-hydrozinoacétate d'éthyle et on chauffe à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement, les cristaux formés sont filtrés et lavés à l'éthanol. Après recristallisation dans l'éthanol, ils sont purifiés par chromatographie sur silice en éluant par un mélange AcOEt/toluène (5/100 ; v/v à 12/100 ; v/v). On obtient 11,9 g du composé attendu.

B) 5,6-bis-(4-chlorophényl)-2-pyridinecarboxylate d'éthyle.

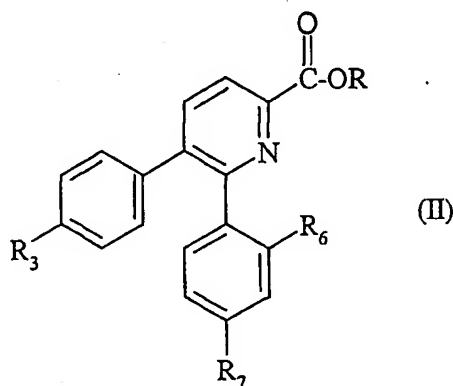
On place sous atmosphère d'azote, dans 50 ml de benzène, 1,50 g du composé de l'étape précédente et 1 ml de bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diène et on chauffe à reflux pendant 4 heures. Par évaporation du solvant, on obtient une huile qui est purifiée par cristallisation dans l'éther isopropylique, F = 103°C.

C) Acide 5,6-bis(4-chlorophényl)-2-pyridinecarboxylique.

0,87 g d'ester obtenu à l'étape précédente est mis en suspension dans un mélange de 5 ml de méthanol, 5 ml d'eau et 0,33 g de potasse puis on chauffe à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, on acidifie à pH = 1 par HCl à 10 %. Le solide formé est filtré, lavé à l'eau puis au pentane et séché sous vide. On obtient 0,76 g du composé attendu, F = 185-190°C.

En suivant le procédé A décrit ci-dessus, on a également préparé les composés intermédiaires du tableau ci-après :

TABLEAU 1



Préparations	R ₃	R ₆	R ₇	R	Caractérisation
3	-Br	H	-Cl	H	RMN
4	-Br	H	-Me	H	RMN

RMN : Préparation 3 : 7,1 ppm : d : 2H ; 7,2-7,4 ppm : mt : 4H ; 7,45 ppm : d : 2H ; 7,9-8,1 ppm : dd : 2H.

RMN : Préparation 4 : 2,2 ppm : s : 3H ; 6,9-7,2 ppm : mt : 6H ; 7,25 ppm : d : 2H ; 7,8-8 ppm : dd : 2H.

EXEMPLE 1 : Composé 1

5-(4-Chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-N-(1-pipéridinyl)-2-pyridine carboxamide.

A) Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-pyridine carboxylique.

On place 0,8 g d'acide obtenu à la Préparation 1 dans 8 ml de toluène en présence de 0,46 ml de SOCl₂ et on chauffe à reflux pendant 2 heures et demie. Après refroidissement, la solution est concentrée à sec sous vide puis reprise par du toluène et ré-éaporée (2 fois). On obtient 0,76 g du composé attendu utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) 5-(4-Chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-N-(1-pipéridinyl)-2-pyridine carboxamide.

A une solution contenant 0,27 ml de 1-aminopipéridine et 0,35 ml de triéthylamine dans 15 ml de DCM, on ajoute goutte à goutte, entre 0°C et 5°C, le chlorure d'acide obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DCM. Après une nuit à 5°C, on verse sur de l'eau glacée et décante. On extrait au DCM puis on lave la phase organique par une solution de Na₂CO₃ à 5 % avec une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange toluène/AcOEt (70/30 ; v/v). On obtient 0,6 g du composé attendu qui cristallise dans l'éther iso, F = 158°C.

EXEMPLE 2 : Composé 2 5,6-bis-(4-chlorophényl)-N-cyclohexyl-2-pyridinecarboxamide.

A) Chlorure de l'acide 5,6-bis(4-chlorophényl)-2-pyridinecarboxylique.

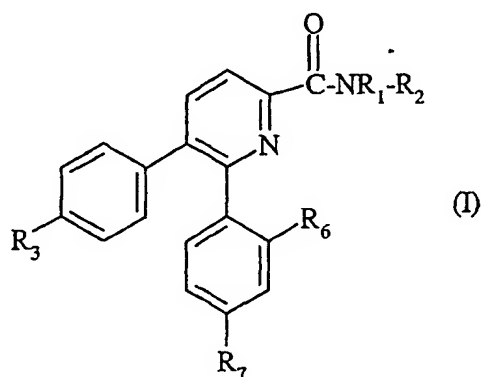
On chauffe à reflux pendant 4 heures un mélange contenant 0,76 g d'acide 5,6-bis(4-chlorophényl)-2-pyridinecarboxylique et 0,48 ml de chlorure de thionyle dans 8 ml de toluène. Après refroidissement, le solvant est évaporé et le résidu est repris dans 15 ml de toluène et évaporé à sec. L'huile obtenue est utilisée directement à l'étape suivante.

B) 5,6-bis-(4-chlorophényl)-N-cyclohexyl-2-pyridinecarboxamide.

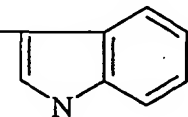
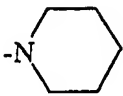
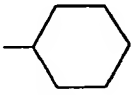
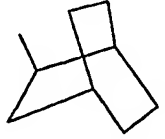
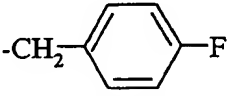
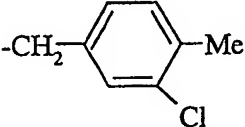
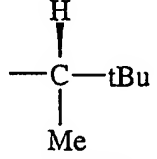

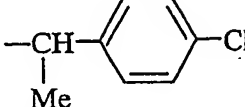
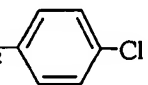
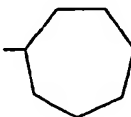
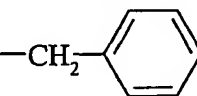
On refroidit à 0°C une solution de 0,28 ml de cyclohexylamine et 0,68 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM et on ajoute goutte à goutte le chlorure d'acide obtenu à l'étape précédente puis on laisse sous agitation 16 heures à TA. Le mélange est versé sur 30 ml d'eau glacée puis on extrait au DCM. La phase organique est lavée par de l'eau, une solution de Na₂CO₃ à 5 %, une solution saturée de NaCl. Après cristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 0,40 g du composé attendu, F = 158°C.

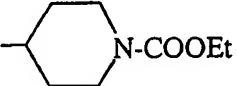
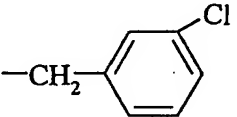
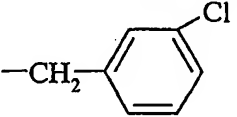
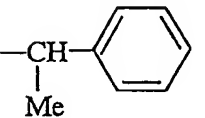
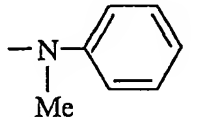
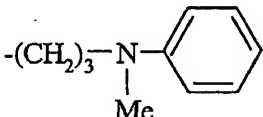
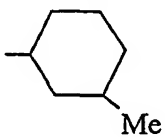
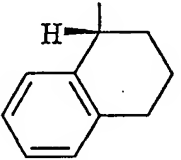
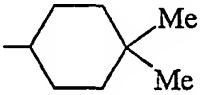
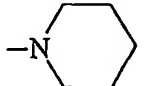
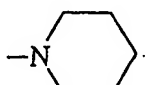

En procédant selon les exemples décrits ci-dessus, on a préparé les composés selon l'invention rassemblés dans le tableau suivant.

TABLEAU 2



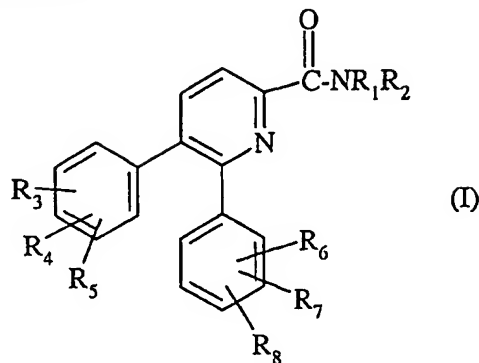
Composés	R ₃	R ₆	R ₇	R ₁	R ₂	Caractérisation
1	-Cl	-Cl	-Cl	H		F = 158°C
2	-Cl	H	-Cl	H		F = 158°C
3	-Cl	H	-Cl	H	 (exo)	F = 196°C
4	-Cl	H	-Cl	H		F = 194°C

	5	-Cl	H	-Cl	H	$-(\text{CH}_2)_2$ 	F = 177°C
5	6	-Cl	H	-Cl	H		F = 185°C
	7	-Cl	-Cl	-Cl	H		F = 148°C
10	8	-Cl	-Cl	-Cl	H		F = 183°C
	9	-Cl	-Cl	-Cl	H	$-\text{CH}_2$ 	$M^+ = 485,32$ $t = 2,32$
15	10	-Cl	-Cl	-Cl	H	$-\text{CH}_2$ 	$M^+ = 515,37$ $t = 2,44$
20	11	-Cl	H	-Cl	H		$M^+ = 427,47$ $t = 2,68$
	12	-Cl	H	-Cl	H		$M^+ = 452,49$ $t = 2,36$
25	13	-Cl	-Cl	-Cl	H	$-\text{CH}$  Me	$M^+ = 515,38$ $t = 2,45$
30	14	-Cl	-Cl	-Cl	$\text{NR}_1\text{R}_2 = -\text{N} \text{ N-\text{CH}_2$ 		$M^+ = 570,40$ $t = 1,90$
	15	-Cl	H	-Cl	H		$M^+ = 439,49$ $t = 2,72$
35	16	-Cl	-Cl	-Cl	H	$-\text{CH}_2$ 	$M^+ = 467,40$ $t = 2,33$

	17	-Cl	H	-Cl	H		$M^+ = 498,48$ $t = 2,40$
5	18	-Cl	-Cl	-Cl	H		$M^+ = 501,33$ $t = 2,37$
	19	-Cl	H	-Cl	H		$M^+ = 467,40$ $t = 2,57$
10	20	-Cl	H	-Cl	H		$M^+ = 447,41$ $t = 2,57$
	21	-Cl	H	-Cl	H		$M^+ = 448,46$ $t = 2,48$
15	22	-Cl	-Cl	-Cl	H		$M^+ = 524,10$ $t = 1,95$
20	23	-Cl	H	-Cl	H		$M^+ = 439,49$ $t = 2,72$
25	24	-Cl	H	-Cl	H		$M^+ = 473,46$ $t = 2,71$
	25	-Br	H	-Cl	H		$F = 183^{\circ}\text{C}$
30	26	-Br	H	-Me	H		$F = 205^{\circ}\text{C}$
	27	-Br	H	-Cl	H		$F = 208,5^{\circ}\text{C}$
35	28	-Br	H	-Me	H		$F = 207,5^{\circ}\text{C}$

REVENDICATIONS

1. Composés de formule :



dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₂ représente : . un groupe (C₃-C₇)alkyle ,

. un groupe indan-1-yle ou 1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yle, lesdits groupes étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle ;

. un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, benzyle, (C₁-C₃)alcoxycarbonyle ou (C₁-C₄)alcanoyle ;

. un groupe NR₉R₁₀ ;

. un groupe (CH₂)_nR₁₁, CH(CH₃)R₁₁, (CH₂)_mN(CH₃)R₁₁ ;

. un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;

- ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle substitué en -4 par un groupe phényle ou benzyle, soit un radical pipéridin-1-yle disubstitué en -4 par un groupe phényle ou benzyle et par un groupe (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₃)alcanoyle ; les groupes phényles ou benzyles substituants le radical pipérazin-1-yle ou le radical pipéridin-1-yle étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle ;

- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy ou trifluorométhyle ;

- R₉ et R₁₀ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou

substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, ou (C₁-C₄)alcoxy ;

- R₁₁ représente : . un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe méthyle ;
- . un radical hétéroaryle de 6 à 10 atomes contenant un ou plusieurs atomes d'azote ;

- n représente 1, 2 ou 3 ;

- m représente 0, 2 ou 3 ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

2. Composés selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₂ représente : . un groupe NR₉R₁₀ ,

. un groupe (CH₂)_nR₁₁ ;

. un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ , non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;

- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy ou trifluorométhyle ;

- R₉ et R₁₀ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;

- R₁₁ représente un radical hétéroaryle de 6 à 10 atomes contenant un ou plusieurs atomes d'azote ;

- n représente 1, 2 ou 3 ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

3. Composés selon la revendication 1 ou la revendication 2 de formule (I) dans laquelle :

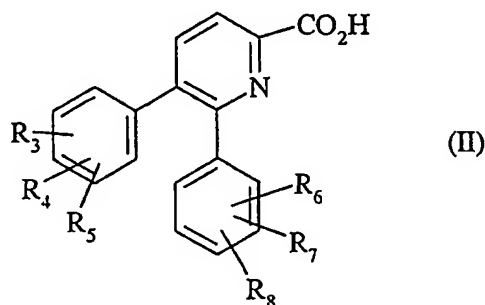
- R₁ représente un atome d'hydrogène ;

- et/ou R₂ représente un groupe choisi parmi : pipéridinyle, pyrroindinyle, cyclohexyle, spiro[5.5]undécanyyle, bicyclo[2.2.2]octan-2-yle, adamantyle, 2-(1H-indol-3-yl)éthyl ;

- et/ou au moins l'un des substituants R₃, R₄, R₅ représente un atome d'halogène ;

- et/ou au moins l'un des substituants R₆, R₇, R₈ représente un atome d'halogène.

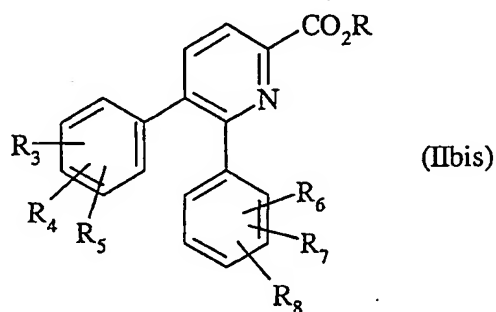
4. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que on traite un dérivé fonctionnel de l'acide 5,6-diphényl-2-pyridinecarboxylique de formule :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 sont tels que définis pour composé de formule (I) dans la revendication 1 avec une amine de formule HNR_1R_2 (III) dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1.

15

5. Composés de formule :



dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$ et R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, à la condition que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 ne soient pas simultanément l'hydrogène et à la condition que lorsque R_3 et R_6 représentent chacun un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxy}$, R_4 , R_5 , R_7 et R_8 ne soient pas simultanément l'hydrogène.

30

6. Composé selon la revendication 5 de formule (IIbis) dans laquelle :

- R_3 est en position -4 et représente un atome d'halogène ;
 - R_6 est en position -2 et représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ;
 - R_7 est en position -4 et représente un atome d'halogène ou un groupe méthyle ;
 - R_4 , R_5 et R_8 sont l'hydrogène.
- 35

7. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un de ses sels, hydrates ou solvats pharmaceutiquement acceptables.
8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un de ses sels, hydrates ou solvats pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de toute maladie dans laquelle le récepteur aux cannabinoïdes CB₁ est impliqué.
10. Utilisation selon la revendication 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles psychotiques, des troubles mnésifs et cognitifs, des troubles de l'appétit et de l'obésité, ou pour le sevrage tabagique ou le sevrage alcoolique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01133

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/81 C07D401/12 A61K31/4427 A61K31/4418 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 29007 A (LIU QIAN ; MAKRIYANNIS ALEXANDROS (US); UNIV CONNECTICUT (US)) 26 April 2001 (2001-04-26) the whole document ---	1,7-10
A	WO 01 58869 A (PANDIT CHENNAGIRI R ; SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); WROBLESKI STEPH) 16 August 2001 (2001-08-16) claims; example 30 ---	1,7-10
A	WO 92 02513 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 20 February 1992 (1992-02-20) cited in the application example 10(1), 10(3) page 62, line 31 - line 32; claims --- -/-	1,5,7-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 2003

Date of mailing of the international search report

26/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01133

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ELIX, J. A. ET AL: "Cyclobutenes as dienophiles. VI. New synthesis of azocines" retrieved from STN Database accession no. 76:140473 XP002224390 cited in the application abstract & AUST. J. CHEM. (1972), 25(4), 865-74,</p> <p>-----</p>	5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter nal Application No

PCT/FR 03/01133

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0129007	A	26-04-2001	AU 1968901 A	30-04-2001
			CA 2387892 A1	26-04-2001
			EP 1224173 A1	24-07-2002
			JP 2003512357 T	02-04-2003
			WO 0129007 A1	26-04-2001
WO 0158869	A	16-08-2001	AU 3495801 A	20-08-2001
			CA 2399791 A1	16-08-2001
			EP 1254115 A2	06-11-2002
			WO 0158869 A2	16-08-2001
			US 2002119972 A1	29-08-2002
WO 9202513	A	20-02-1992	WO 9202513 A1	20-02-1992
			JP 6501926 T	03-03-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01133

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE		
CIB 7 C07D213/81 C07D401/12 A61K31/4427 A61K31/4418 A61P25/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)		
CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	n° des revendications visées
A	WO 01 29007 A (LIU QIAN ; MAKRIYANNIS ALEXANDROS (US); UNIV CONNECTICUT (US)) 26 Avril 2001 (2001-04-26) le document en entier ---	1,7-10
A	WO 01 58869 A (PANDIT CHENNAGIRI R ; SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); WROBLESKI STEPH) 16 Aout 2001 (2001-08-16) revendications; exemple 30 ---	1,7-10
A	WO 92 02513 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 20 February 1992 (1992-02-20) cited in the application exemple 10(1), 10(3) page 62, line 31 - line 32; claims --- -/--	1,5,7-10
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents. <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe.		
* Catégories spéciales de documents cités : "A" document définissant l'état général de la technique, n'étant pas considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais après la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour permettre de comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche a été effectivement achevée		Date d'expédition du rapport de recherche
14 August 2003		26/08/2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale		Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bosma, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01133

C (suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	n° des revendications visées
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ELIX, J. A. ET AL: "Cyclobutenes as dienophiles. VI. New synthesis of azocines" retrieved from STN Database accession no. 76:140473 XP002224390 cited in the application abstract & AUST. J. CHEM. (1972), 25(4), 865-74,</p> <hr/>	5

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 03/01133

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0129007 A	26-04-2001	AU 1968901 A CA 2387892 A1 EP 1224173 A1 JP 2003512357 T WO 0129007 A1	30-04-2001 26-04-2001 24-07-2002 02-04-2003 26-04-2001
WO 0158869 A	16-08-2001	AU 3495801 A CA 2399791 A1 EP 1254115 A2 WO 0158869 A2 US 2002119972 A1	20-08-2001 16-08-2001 06-11-2002 16-08-2001 29-08-2002
WO 9202513 A	20-02-1992	WO 9202513 A1 JP 6501926 T	20-02-1992 03-03-1994